



# Diagnóstico y tratamiento del hipocrecimiento



**Ana Ramón Navarro**

**Trabajo Fin de Grado**

**Dirigido por: Jesús María Garagorri Otero**

## Índice

---

- Abstract:                      página 2
- Resumen:                      página 2
- Objetivo:                      página 3
- Material y métodos:                      página 4
- Resultados y discusión:                      página 4
- Conclusiones:                      página 21
- Bibliografía                      página 22
- Anexos:                      página 23

## Abstract

---

In order to diagnose short stature is necessary to know defining criteria. Then, a correct clinical history and physical examination will be performed. Thus, short stature will be classified as disharmonious, prenatal harmonious, or postnatal harmonious.

Within each group, complementary tests will be targeted according to clinical manifestations and suspected diagnosis.

In the disharmonious short stature group it will surely be osteochondrodysplasia so, as a complementary test, a radiological study will be performed. If the genetic basis of the suspected disease is known, a molecular study will be performed

In the prenatal harmonious short stature, if the suspected disease is a syndrome or a chromosomopathy, a karyotype can be applied for. There are also tests that are called genome association studies which may be useful.

Inside postnatal harmonious short stature there are two groups: unknown etiology and known etiology. The history and auxology valuation might guide idiopathic short stature diagnosis. In this group we must also discard systemic diseases with short stature that can go unnoticed.

Regarding treatment, most of the time no specific treatment is required. In is always important to inform adequately to the patient and family.

Specific available treatments are: recombinant GH (growth hormone), recombinant IGF-1, modulators of puberty drugs, and bone lengthening.

## Resumen

---

Para diagnosticar un hipocrecimiento es necesario conocer los criterios que lo definen. Una vez definido se realizará una correcta historia clínica y exploración física. Con ello, se clasificará el hipocrecimiento en disarmónico, armónico de inicio prenatal, o armónico de inicio postnatal.

Dentro de cada grupo con las manifestaciones clínicas y una sospecha diagnostica se orientarán las pruebas complementarias.

En el grupo de hipocrecimientos disarmónicos seguramente se trate de una osteocondrodisplasia por lo que como prueba complementaria se realiza un estudio radiológico. Además de un estudio molecular si se conoce la base genética de la enfermedad que se sospecha.

En los hipocrecimientos armónicos de inicio prenatal, ante la sospecha de un síndrome o una cromosomopatía se podrá solicitar un cariotipo. También existen unas pruebas que se conocen como estudios de asociación del genoma que pueden resultar de utilidad.

Dentro del grupo de hipocrecimientos armónicos de inicio postnatal se encuentran los de etiopatogenia desconocida y los de etiopatogenia conocida. Con la anamnesis y valoración auxológica orientaremos el diagnóstico a una talla baja idiopática. En este grupo también deberemos descartar enfermedades sistémicas que cursan con hipocrecimiento y que pueden pasar desapercibidas.

Con respecto al tratamiento, la mayoría de las veces no será necesario un tratamiento específico. Siempre será importante una adecuada información al paciente y a la familia.

Los tratamientos específicos de los que se dispone son: GH (hormona de crecimiento) recombinante, IGF-1 recombinante, fármacos moduladores de la pubertad, y alargamiento óseo.

## **Objetivo**

---

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica y actualización acerca del diagnóstico y tratamiento de hipocrecimiento.

Es una patología muy frecuente, y que supone muchos motivos de consulta, por ello es importante tener claro los pasos a seguir en el diagnóstico y de qué tratamientos se disponen y su indicación.

## Material y métodos

---

### Palabras clave:

- Hipocrecimiento
- Short stature
- Short stature diagnosis
- Short stature treatment
- Idiopathic short stature
- GH deficiency
- Growth hormone treatment
- Gonadotropin treatment

## Resultados y discusión

---

### INTRODUCCIÓN:

En el crecimiento intervienen diversos factores y, además, es un indicador de salud en el niño. Los factores que intervienen se dividen en endógenos (genéticos, hormonales, étnicos, metabólicos y receptividad de tejidos diana) y exógenos (nutritivos, afectivos, ejercicio). En consecuencia, sólo se alcanzara la talla final adulta si todos los factores actúan armónicamente [4, 8]

Se distinguen tres etapas en el crecimiento postnatal: a) Los dos primeros años de vida, caracterizados por un crecimiento rápido. b) Durante la infancia caracterizado por un crecimiento entre 5-7 cm al año. c) En la pubertad, vuelve a aumentar la velocidad de crecimiento (entre 8-12 cm al año dependiendo del sexo). [4]

La Hormona de Crecimiento (**GH**) es fundamental para el crecimiento lineal normal a partir de los 6 meses de vida. El número de receptores y la sensibilidad de los tejidos a la GH se pone de manifiesto en ese momento. [8]

La GH tiene acciones directas sobre la división celular, la síntesis proteica, la lipólisis, la inducción enzimática o la estimulación del transporte celular de

aminoácidos y glucosa. Promueve el crecimiento longitudinal de manera directa, actuando sobre el cartílago de crecimiento (induce la maduración de los condrocitos más indiferenciados) y también actúa de manera indirecta facilitando la expresión de IGF-1. [8]

La IGF-1 estimula la maduración y proliferación de los condrocitos y, además, actúa de mediador de los efectos de GH sobre el esqueleto. [8]

La GH está influenciada por los esteroides sexuales. Durante la pubertad aumenta la amplitud de los pulsos de secreción de GH. Podemos concluir que el brote puberal de crecimiento está influenciado por la interacción de GH, IGF-1 y hormonas sexuales. [8]

Además de estas hormonas también influyen en la regulación del crecimiento las hormonas tiroideas, la insulina, la paratohormona y los metabolitos de la vitamina D y los glucocorticoides (si se encuentran elevados aceleran la edad ósea, lo cual puede limitar la talla adulta) [8]

El concepto de **hipocrecimiento** es complejo, aunque en la práctica clínica se utilizan como criterios los siguientes [1,10]:

- tallas que están por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad sexo y etnia del sujeto (se corresponde aproximadamente con un percentil 3)
- tallas que se sitúan por debajo de 2 desviaciones estándar del carril de crecimiento que les correspondería para su talla diana.
- Expectativa de talla por debajo de 2 desviaciones estándar de su talla diana
- Velocidad de crecimiento que se mantiene disminuida (se considera velocidad de crecimiento disminuida aquella menor de 1 desviación estándar para edad y sexo durante más de 2-3 años)

Además, hay que diferenciar si el hipocrecimiento es **ármonico** (mantiene proporciones normales entre los distintos segmentos) o **disarmónico** (no las mantiene).

En cuanto a la clasificación etiopatogénica podemos dividir los hipocrecimientos en dos grandes grupos: los de causa conocida y los de causa desconocida o talla baja idiopática [1].

### Etiopatogenia conocida [1]

Como se ha indicado anteriormente, los clasificamos según disarmónicos o armónicos.

#### **Disarmónicos**

- Congénitos: osteocondrodisplasias
- Adquiridos: éstos serán secundarios a malformaciones, radioterapia...

#### **Armónicos de inicio prenatal**

- Factores fetales: defectos cromosómicos, síndromes, alteraciones de los mecanismos reguladores
- Factores uterinos y placentarios: malformaciones uterinas o del cordón, implantación placentaria anómala
- Factores maternos: malnutrición, tóxicos, patología, infecciones congénitas

Para considerar a un recién nacido pequeño para su edad gestacional (PEG), su peso y/o longitud tienen que estar a menos de 2 SDS de la media para su edad gestacional. Entre el 80 y el 90% de estos recién nacidos experimentan un crecimiento recuperador en el primero y segundo año de vida.

#### **Armónicos de inicio postnatal**

- Malnutrición
- Infecciones/infestaciones
- Enfermedades crónicas
- Enfermedades endocrinológicas
- Deprivación psicosocial

### Etiopatogenia desconocida [1]

- Variantes normales de talla baja
  - o Talla baja familiar
  - o Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad
  - o Asociación de ambas

- Otras causas sin diagnóstico aclarado

Las variantes normales de talla baja son las formas más frecuentes. En este grupo se excluyen aquellos niños que presenten hipoprecimiento de inicio previo al nacimiento, fenotipo dismórfico o disarmónico o alguna causa que sea claramente identificable con el hipoprecimiento. [1]

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico diferencial de hipoprecimiento es complejo. Existen multitud de posibilidades etiológicas. [10]

Como en cualquier otra patología es muy importante realizar una historia clínica exhaustiva, y una exploración clínica completa. Además, se realizará una valoración auxológica, determinación de la edad ósea, y valorar el patrón de crecimiento (con los datos de la historia clínica o con la información que aporten los padres).[1]

*Anexo I: Puntos de especial interés en la anamnesis y exploración de un niño que consulta por talla baja o hipoprecimiento*

Con esta primera evaluación será importante identificar al paciente como hipoprecimiento armónico o disarmónico, y en qué momento se inició (prenatal o postnatal). De esta manera, se orienta el diagnóstico y se valoran las pruebas complementarias a realizar. [1, 10]

Con lo anterior clasificaremos a los pacientes en hipoprecimiento disarmónico, hipoprecimiento armónico de inicio prenatal o hipoprecimiento armónico de inicio postnatal. [1]

### **Hipoprecimiento disarmónico [1]**

---

En este caso seguramente se trate de una osteocondrodisplasia.

Como prueba complementaria se realiza un estudio radiológico.

Si se sospecha una osteocondrodisplasia de base genética conocida se realizarán estudios moleculares.



Entre otras, éstas son las más frecuentes: acondroplasia, hipocondroplasia, haploinsuficiencia de SHOX...

La hipocondroplasia y la haploinsuficiencia del gen SHOX pueden confundirse con un crecimiento armónico y clasificarlas como una variante normal por su expresividad clínica y patrón de crecimiento.

Para sospechar ambas entidades es importante conocer su clínica.

En la hipocondroplasia es frecuente el incurvamiento de las piernas y el genu varo. No suele estar presente o es menos marcada la facies típica de la acondroplasia, la macrocefalia, el hipocrecimiento, la braquidactilia y la rizomelia. Además, existe un estrechamiento o ausencia de incremento progresivo de la distancia interpeduncular entre L1 y L5. El hipocrecimiento puede no manifestarse hasta los dos años y junto con los antecedentes familiares confundirse con una variante del crecimiento normal.

En la haploinsuficiencia del gen SHOX son característicos el hipocrecimiento con acortamiento de antebrazos y parte inferior de las piernas, cubitus valgo, deformidad de Madelung acortamiento de metacarpianos y metatarsianos, paladar ojival, desarrollo anormal de las orejas, micrognatia y cuello corto. Estas manifestaciones clínicas muestran una importante variabilidad.

## **Hipocrecimiento armónico de inicio prenatal**

---

Lo primero será descartar si existe patología materna o de la placenta. En ese caso el retraso del crecimiento intrauterino sería debido a esa causa. [2]

Si el niño presenta fenotipo peculiar, retraso psicomotor, alguna malformación, rasgos sindrómicos, realizaríamos un cariotipo para descartar cromosomopatía o síndrome dismórfico. [2]

No siempre veremos la alteración en un cariotipo convencional, por lo que es muy importante tener una sospecha diagnóstica. Si para esa sospecha diagnóstica existen pruebas moleculares que lo confirmen, podrían indicarse. [2]

Si sus características clínicas no nos orientan hacia ningún diagnóstico, existen una serie de pruebas: “estudios de asociación del genoma” que nos pueden permitir detectar alteraciones genéticas aunque no siempre se pueden interpretar correctamente en pacientes sindrómicos. [2]

Dentro de estos estudios existen varios tipos. Los arrays-SNP (single nucleotide polymorphism) permiten detectar el tipo de polimorfismo más frecuente (que son las variaciones de una sola base en el ADN). También se encuentran los arrays-CGH (hibridación genómica comparada) que permiten detectar microdeleciones, microduplicaciones o disomías uniparentales. [2]

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un cariotipo 45X. La falta de un cromosoma X o que éste sea defectuoso les confiere baja estatura y fallo ovárico. La variabilidad en las características fenotípicas puede derivar en un retraso en el diagnóstico. Por lo tanto ante la sospecha clínica y una talla baja inexplicable en una niña es recomendable la realización de un cariotipo.[4]

## **Hipocrecimiento armónico de inicio postnatal**

---

Dentro de este grupo se encuentran: los hipocrecimientos de etiopatogenia conocida y los de etiopatogenia desconocida.

### **Talla baja idiopática [1]**

En la evaluación inicial deberemos definir al niño como talla baja: talla a más de 2 DE por debajo de la media para edad, sexo y población. [9]

Se deben excluir enfermedades crónicas, endocrinológicas, anomalías cromosómicas o síndromes que puedan afectar al crecimiento. También quedan excluidos de este grupo el retraso del crecimiento intrauterino, actualmente denominado pequeño para la edad gestacional (PEG) [9].

Si la talla se encuentra entre -2 y -3 SDS, valoraremos los antecedentes familiares de talla baja familiar o retraso del crecimiento y desarrollo puberal. Probablemente se trate de una variante de la normalidad. [1]

El segundo paso será calcular la talla diana y ver si se encuentra en ese carril de crecimiento, en cuyo caso se valorará una talla baja familiar. También nos deberemos plantear la velocidad de crecimiento, que si es normal nos orienta más a una variante normal del crecimiento [9]

Probablemente se trate de una talla baja familiar si se dan las siguientes condiciones: [1]

- el sujeto presentó peso y longitud al nacimiento normales,
- existen antecedentes familiares de talla baja,
- el inicio del hipocrecimiento se produjo después del nacimiento,
- la edad ósea será normal,
- el ritmo de crecimiento es lento entre 1-4 años, e inicio de la pubertad normal
- la talla final será baja

Si se trata de un retraso constitucional del crecimiento y la pubertad reunirá las siguientes condiciones [1]:

- el sujeto presentó peso y longitud al nacimiento normales
- existen antecedentes familiares de maduración tardía
- el inicio del hipocrecimiento se produjo después del nacimiento
- la edad ósea estará retrasada
- el ritmo de crecimiento peripuberal es lento, con inicio tardío de la pubertad
- la talla final será normal

Si la velocidad de crecimiento es baja o se prevé una talla final por debajo de 1DE deberemos volver a considerar si se trata de una variante normal. [1]

En cambio, si la talla se encuentra por debajo de -3SDS deberemos orientar las pruebas diagnósticas según datos de la historia y la exploración a una causa concreta, o descartar enfermedades que pueden pasar desapercibidas como ocurre con:

enfermedad celiaca, hipotiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal, acidosis metabólica o deficiencia de GH [1]

*Anexo II: pruebas complementarias más habituales en el diagnóstico de pacientes con talla baja de etiología no aclarada*

Si sospechamos una malnutrición por la historia clínica o por la exploración, se solicitaría una bioquímica básica general (déficit de micronutrientes: Fe, Zn, Vit D, malnutrición proteico-calórica) [1]

Ante la sospecha de una infección o infestación se podrá solicitar unos parásitos en heces. [1]

Para descartar una enfermedad celiaca se realizara unos anticuerpos IgA anti-transglutaminasa o antiendomisio. Siempre con una determinación de IgA total ya que se puede asociar al déficit congénito de IgA [9]

Si la sospecha es una enfermedad inflamatoria intestinal se solicitará la velocidad de sedimentación globular y una proteína C reactiva. [1]

Ante sospecha de hipotiroidismo se solicitará valores de TSH y T4. [1]

Se realizará una gasometría, pH y análisis de orina para descartar acidosis tubular renal y otras tubulopatías (especialmente en menores de 3 años). [10]

### **Déficit de GH**

Para evaluar el déficit de GH en el niño con talla baja primero habría que descartar otras causas como: hipotiroidismo, enfermedades sistémicas crónicas, síndrome de Turner y trastornos esqueléticos. [7]

Para su diagnóstico se requiere: manifestaciones clínicas compatibles, valoración auxológica, y valoración fisiológica, genética y morfológica del eje GH-IGF [7]

[7] Los aspectos clínicos y criterios auxológicos dependen del momento en el que se instaura el déficit de GH

### **Periodo neonatal**

Longitud y peso igual a la de los RN normales. en las formas congénitas pueden presentar hipoglucemias en los 4 primeros años de vida. Puede ir asociado a diferentes déficits hipofisarios como ACTH (además presentaran junto a la hipoglucemia cianosis, letargia, convulsiones, choque), TSH (microgenitalismo). Si hay defectos en la línea media se debe sospechar posibilidad de hipopituitarismo.

### **Lactancia**

A los dos años de edad presentan una talla  $\leq 2DE$ . Presentan disminución de la velocidad de crecimiento a partir de 18 meses sobretodo pero puede ocurrir después del 3 mes.

### **Infancia**

El fenotipo típico de déficit de GH consiste en facies descrita como cara de muñeca o querubín, puede parecer pequeña, con frente amplia y prominente y raíz nasal aplanada. Medidas armónicas, perímetro cefálico adecuado a la edad, manos y pies pequeños, sobrepeso moderado en relación con la talla y la edad, con acumulo de grasa troncular. El cabello fino y crecimiento lento, retraso en el cierre de las fontanelas, de la erupción dental y voz aguda.

La velocidad de crecimiento es escasa. En las gráficas de crecimiento la talla se desvía de su carril normal. La maduración ósea está retrasada ( $>1$  año con respecto a la edad cronológica).

### **Pubertad**

Habitualmente, esta patología no cursa con retraso intelectual, aunque los pacientes pueden presentar un cierto grado de inmadurez. El brote puberal se suele retrasar.

### **Déficit de GH adquiridos**

En estos casos no suele haber la facies típica descrita anteriormente. Presentan un crecimiento normal, que se enlentece o detiene posteriormente. Esto obliga a descartar patología orgánica hipotálamo-hipofisaria (neoplasias cerebrales, irradiación craneal, meningoencefalitis, traumatismos craneales)

## **Bioquímica:**

### **Evaluación del eje somatotropo [6, 7]**

La GH se secreta de forma pulsátil, principalmente durante las fases de sueño REM. Tiene una vida media de 20-30 minutos. Su secreción en picos de 5-10min, hace que los niveles séricos varíen y por lo tanto no tiene valor una determinación aislada.

Existen gran variedad de pruebas para analizar la secreción de GH.

Las siguientes pruebas sirven para diagnosticar la deficiencia o insuficiencia de GH.

### **Valoración indirecta de la efectividad de la GH [6, 7]**

- Determinación de IGF-I. no tienen depósito, son secretados según se van produciendo. Su determinación aislada puede ofrecernos una idea aproximada de la actividad de la GH endógena, ya que es más estable en sangre al unirse a proteínas transportadoras específicas. (los niveles dependen del estado nutricional, la edad, y del desarrollo puberal).
- Determinación de proteínas transportadoras de IGF (IGFBPs). Principalmente se usa IGFBP-3, ya que es la que mayor concentración tiene en suero plasmático humano. Su correlación con los niveles de IGF-I o IGF-II es mayor, por lo que es más útil su determinación conjunta ya que además no se afecta tanto por la malnutrición, la edad o el desarrollo puberal.
- Determinación de la subunidad del ácido lábil (SAL). Regula y controla los niveles de IGFs y IGFBP. Parece estar disminuida en situaciones de déficit. (recientemente se han descrito casos de mutaciones del gen que la codifica, produciendo hipocrecimiento armónico)
- Determinación de la proteína transportadora de GH (GHBP). Si los niveles se encuentran disminuidos o no se detectan se relaciona con el síndrome de insensibilidad a la GH por mutaciones en el dominio externo del receptor.

## Pruebas de estimulación de la GH [6, 7]

Estas pruebas tienen difícil reproductibilidad, aunque se siguen empleando. Deben ser valoradas junto con la clínica, valoración auxológica, estudios de imagen y moleculares.

Se realiza tras un estímulo que puede ser fisiológico, o farmacológico. Se requieren dos pruebas patológicas para el diagnóstico ( $<10\text{ng/ml}$ )

El **ejercicio físico** estimula la secreción de GH. Después del ejercicio a los 30-60 minutos se extrae una muestra de sangre para medir la GH.

Existen una treintena de pruebas de provocación farmacológica. Inicialmente se usó la prueba de tolerancia a la insulina (ya que esta es un estímulo potente para la liberación de GH)

Una concentración de GH superior a  $10\text{ng/ml}$  excluye el diagnóstico de deficiencia de GH. Un pico inferior a  $10\text{ng/ml}$  debe considerarse como secreción insuficiente y debe realizarse un segundo test. Esto siempre debe estar en concordancia con niveles bajos de IGF-I e IGFBP-3, con la valoración auxológica y ser comprobado con un segundo test. En RN no es necesaria la confirmación con un segundo test patológico. En los púberes se recomienda antes de realizar el segundo test administrar hormonas sexuales.

Estas pruebas evalúan la normalidad del sistema hipotálamo-hipofisario pero no permiten localizar el defecto.

*Anexo III: diferentes pruebas de estimulación para la evaluación de la secreción de hormona de crecimiento [7]*

Hay que tener en cuenta que determinados factores pueden alterar la respuesta de GH. Entre ellos se encuentra: obesidad, hipotiroidismo e hipercortisolismo, fármacos (glucocorticoides, psicótrópos), privación psicosocial.

Estas pruebas deben realizarse en ayunas ya que niveles altos de glucemia o ácidos grasos libres pueden bloquear los estímulos.

### **Estudio de la secreción espontanea de GH [6, 7]**

Se realiza con determinaciones cada 20-30 minutos de GH o mediante bombas de extracción continua. Esta prueba se realiza a lo largo de 12-24 horas. La vida media de la GH es de 20-25 minutos, es importante para establecer la secuencia de los pulsos y de esta forma realizar las extracciones.

Esta prueba tiene una reproductividad baja y se suele utilizar para pacientes con sospecha de disfunción neurosecretora de GH (esto suele observarse en pacientes con patología endocraneal).

Los valores de normalidad en la secreción espontanea de GH son arbitrarios y empíricos. La mayoría de autores consideran normal unos valores medios mayores o iguales a 3-3,5ng/ml.

### **Excreción urinaria de GH [6, 7]**

Es una prueba muy limitada. Una mínima parte de la GH se excreta por la orina (0,01-0,001%). Además, depende de la filtración renal que varía según sexo y pubertad entre otros factores. No se puede emplear en pacientes con anomalías en la función renal.

No existe un valor que determine la secreción normal con la deficiencia de GH. Sólo serviría para detectar situaciones extremas de deficiencia o de hipersecreción de GH. Además, si se sospecha déficit habrá que realizar otra prueba para la confirmación.

### **Test de generación de IGF [6, 7]**

Se realiza ante la sospecha de resistencia a la acción de GH congénita o adquirida.

Se realiza mediante la determinación de IGF-I y IGFBP-3 basal y tras la administración de GH subcutánea durante 4 días (dosis:33microg/kg/día). Si los niveles de IGF-I son mayores de 20ng/ml y los de IGFBP-3 mayores de 0,4mg/l (en el 5ºdía) respecto a la determinación basal se excluye el diagnostico de insensibilidad a la GH. En cambio un aumento notable podría sugerir GH biológicamente inactiva.



La experiencia en este test es insuficiente.

Evaluación de la **GH en el RN**: niveles por debajo de 20ng/ml sugieren déficit de GH. La GH debería ser medida en un RN que presente hipoglucemia sin otra alteración como micropene, historia familiar de déficit GH, defectos en el desarrollo del SNC, y además no presente otra alteración metabólica. [7]

### **Estudios radiológicos**

Radiografía de mano y muñeca izquierda para valorar la edad ósea (estará retrasada >1año) [7]

Radiografía lateral de cráneo centrada en la silla turca o tomografía selectiva de ésta, para obtener información de la morfología y/o alteraciones del hipotálamo-hipófisis [7].

La Resonancia Magnética nos proporciona información de la anatomía de la hipófisis. Podremos observar dos tipos de lesiones en la región hipotálamo-hipofisaria: los defectos del desarrollo y lesiones secundarias a enfermedades adquiridas (tumores, malformaciones, trastornos inflamatorios o infiltrativos). [7]

Si la etiología es genética podremos ver la hipófisis normal, agrandada o hipoplásica. Si la RM es normal es infrecuente que exista un déficit grave de GH a excepción de los de origen genético. [7]

Estará indicado un estudio genético cuando haya grave retraso de crecimiento (talla < 3DE debajo de la media), sobre todo cuando el comienzo sea temprano, si existe historia familiar de déficit de GH y posible consanguinidad, cuando exista una respuesta muy baja a las pruebas de estimulación de GH con niveles bajos de IGF-I [7]

### **OTRAS ALTERACIONES DEL EJE GH-IGF-1**

Tipos de alteraciones: déficit en síntesis, secreción e insensibilidad de los receptores, tanto de la GH como de los IGFs. [7]

*Anexo IV: evaluación bioquímica y respuesta terapéutica en el déficit de GH, resistencia a la GH y resistencia de IGF-1*

### **Síndrome de la hormona de crecimiento bioinactiva**

La respuesta de la GH a las pruebas de estimulación es normal pero existe un crecimiento deficitario. Existen niveles bajos de IGF-1 [7]

El tratamiento con hormona de crecimiento eleva la IGF-1 y se recupera la velocidad de crecimiento normal. Esta respuesta diferencia la GH bioinactiva de la resistencia periférica a la GH [7]

### **Síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento, resistencia periférica a la GH o síndrome de Laron**

La clínica consiste en una talla baja extrema y un fenotipo similar a la deficiencia de GH. Existen niveles elevados de GH con bajas concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3. [7]

Existe un defecto en el receptor de la GH (puede ser útil la determinación de GHBP) [7]

En este síndrome el tratamiento con IGF-1 recombinante puede ser útil. [7]

### **Deficiencia de IGF-1 o de su receptor**

Se asocia retraso del crecimiento, sordera neurosensorial y retraso mental por mutaciones en el gen IGF-1. En la mutación del receptor de IGF-1 se produce retraso de crecimiento intrauterino y postnatal. [7]

## **TRATAMIENTO**

La mayoría de las veces no es necesario un tratamiento específico. Es necesaria una correcta información a la familia y al paciente. [1]

Por otro lado, si el paciente presenta una enfermedad concreta, será suficiente con tratar ésta misma, para mejorar el pronóstico de talla.

Los tratamientos específicos de los que se dispone son:

- GH recombinante
- IGF-I recombinante
- Fármacos moduladores de la pubertad
- Alargamiento óseo

Estos tratamientos son los empleados en un número reducido de pacientes.

### **GH recombinante**

---

Este tratamiento es el específico de la deficiencia de GH.

A pesar de ello, también se usa para síndrome de Turner, hipocrecimiento asociado a insuficiencia renal crónica, recién nacidos pequeños para la edad gestacional (que no han alcanzado talla normal a los 4 años), síndrome de Prader Willi y haploinsuficiencia del gen SHOX. [1]

La vía de administración es subcutánea y el momento más adecuado por la noche, antes de dormir. Se administra una vez al día [1]

Las dosis varían en función de si se trata de una deficiencia de GH que será 0,025-0,035 mg/kg/día, o el resto de situaciones en las que está indicada que la dosis será 0,045-0,05 mg/kg/día.[1]

Las complicaciones en el tratamiento con GH son escasas; entre ellas destaca la presencia de lipoatrofia, lipohipertrofia o eritema en la piel en las zonas de inyección. Esto ocurre con más frecuencia si no se realiza una rotación del lugar de administración. [7]

Efectos secundarios conocidos: epifisiolisis de la cabeza femoral y pseudotumor cerebri. Estos ocurren con una frecuencia de 1 por cada 1000 niños tratados. [1]

Mención aparte merece el tratamiento con GH recombinante en el niño PEG (pequeño para la edad gestacional). La mayoría de ellos inician un crecimiento

recuperador o catch-up entre el primero (sobretudo) y el segundo año de vida. Este les permite alcanzar una talla normal. [2]

En los PEG, la indicación de este tratamiento será cuando no haya sido suficiente el crecimiento recuperador a los 4 años; es decir, en aquellos niños que estén a -2,5DE y a -1DE ajustada a la talla diana. [2]

Para poder administrar la hormona de crecimiento hay que realizar la toma de tensión arterial y una determinación analítica de T4 libre, glucemia, insulinemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), IGF-1, IGFBP3, y lípidos previamente. [2]

La dosis será de 0,035-0,067 mg/kg/día (vía subcutánea) en una única dosis antes de acostarse. [2]

Para evaluar el tratamiento analizaremos la velocidad de crecimiento. Si es inferior a 1DE cuando haya pasado un año, habrá que reevaluar, y suspender en algunos casos. [2]

Los estudios indican que la talla final será mayor con un tratamiento precoz. Lo que indica que un diagnóstico temprano mejora el pronóstico de talla [5]

La duración del tratamiento es controvertida. Durante muchos años se ha dado hasta el cierre de las epífisis. Existen nuevos datos que sugieren un beneficio en adultos con dosis bajas en los que persiste el déficit de GH. [5]

En las niñas con síndrome de Turner, en las que también está indicada esta terapia, es útil y seguro iniciarla antes de los cinco años. [5]

### **IGF-1 recombinante**

---

La indicación de este tratamiento es la deficiencia primaria de IGF-1 por resistencia genética a la acción de la GH o mutaciones en el gen de IGF-1. [1]

Se administra por vía subcutánea, cada 12h. Es preferible antes de una comida para evitar hipoglucemia. [1]

La dosis es 0,04-0,08 mg/kg/día. [1]

No existe experiencia clínica a largo plazo. Aunque a corto-medio plazo si demuestra eficacia, pero menos que la GH. [1]

Efectos secundarios: hipoglucemias, aumento del tejido linfático, náuseas, vómitos, cefalea y papiledema, prurito y aumento de transaminasas. [1]

### **Alargamiento óseo [1]**

---

Está indicado en displasias óseas.

Los huesos más habituales para su realización son: tibias, fémures y humeros.

Lo que se pretende es mejorar la disarmonía y la talla final.

### **Moduladores de la pubertad**

---

Los más utilizados son los análogos de GnRH y hace menos tiempo los inhibidores de tercera generación de la aromatasa (anastrozole y letrozole) [1]

Los análogos de la GnRH se utilizan para prolongar el periodo prepuberal, permitiendo un mayor espacio temporal para el crecimiento. Asociados a GH conducen a un modesto aumento de talla final. [1]

En cuanto a los efectos secundarios, existe reversibilidad de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gónada tras el cese del tratamiento en mujeres. No parece inducir el síndrome de ovario poliquístico, ni tener repercusiones a largo plazo sobre la densidad ósea ni la composición corporal. [3]

Los inhibidores de la aromatasa en cambio tienen otro objetivo. Este consiste en retrasar el cierre de las placas de crecimiento, prolongando así el crecimiento lineal. [1]

Los estudios iniciales en varones son muy prometedores, pero la falta evidencia en cuanto a efectos secundarios aconsejan limitar su utilización a estudios controlados [1]

## Conclusiones

---

El diagnóstico de hipocrecimiento puede resultar complejo, ya que existen muchas posibilidades etiológicas. Es muy importante definirlo adecuadamente y clasificarlo en disarmónico, armónico de inicio prenatal o armónico de inicio postnatal.

Podemos solicitar multitud de pruebas complementarias, pero éstas deberán ir guiadas por una buena historia clínica, una exploración física y con ello una sospecha diagnóstica.

Las variantes normales de talla baja son las formas más frecuentes. Para el diagnóstico será importante tener en cuenta los antecedentes familiares.

Algunas etiologías pueden ser clínicamente poco expresivas por lo que será importante tenerlas en cuenta en el diagnóstico diferencial. Éstas son entre otras: hipotiroidismo, enfermedad celiaca, síndrome de Turner, enfermedad inflamatoria intestinal, acidosis metabólica.

Los tratamientos específicos de los que se dispone van a ser requeridos en una minoría de ocasiones.

El tratamiento con GH recombinante es específico de la deficiencia de GH. Su uso también está autorizado para otras patologías como: síndrome de Turner, hipocrecimiento asociado a insuficiencia renal crónica, PEG que no han alcanzado talla normal a los 4 años, síndrome de Prader Willi, y haploinsuficiencia del gen SHOX.

La IGF-1 está indicada en la deficiencia primaria de IGF-1

## Bibliografía

---

- 1-Argente J,Pozo J. Talla baja: enfoque diagnóstico. ¿Dónde nos encontramos? En: V symposium nacional de endocrinología pediátrica. Salerno: momento médico, 2014; págs: 1-18
  
- 2- Díez I. Actualizaciones en el niño nacido PEG. En: V symposium nacional de endocrinología pediátrica. Salerno: momento médico, 2014; págs:21-27
  
- 3- Thornton P, Silverman LA, Geffner ME, Neely EK, Gould E, Danoff TM. Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Mar;11(3):306-17.
  
- 4- M Pombo, L Castro-Feijóo, P Cabanas Rodríguez. El niño de talla baja *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:236-54
  
- 5- Hardin DS Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin). *Biologics.* 2008 Dec;2(4):655-61
  
- 6- Soriano L, Martos J, Argente J. Desarrollo y exploración del eje hipotálamo-hipofisario. En: Cruz-Hernández M, ed. *Tratado de Pediatría M. Cruz* (10ª edición). Madrid: Ergon S.A., 2011; págs: 978-980
  
- 7- Castro L, Pombo M. Hipopituitarismo. En: Cruz-Hernández M, ed. *Tratado de Pediatría M. Cruz* (10ª edición). Madrid: Ergon S.A., 2011; págs: 988-994
  
- 8-Tojo R, Lesi R. crecimiento normal. . En: Cruz-Hernández M, ed. *Tratado de Pediatría M. Cruz* (10ª edición). Madrid: Ergon S.A., 2011; págs.: 885-893
  
- 9- Cohen LE. Idiopathic Short Stature A Clinical Review *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1787-96. doi: 10.1001/jama.2014.3970
  
- 10- Pozo J, Argente J. Hipocrecimiento armónico. . En: Cruz-Hernández M, ed. *Tratado de Pediatría M. Cruz* (10ª edición). Madrid: Ergon S.A., 2011; págs.: 916-931

## **Anexo I:** puntos de especial interés en la anamnesis y exploración de un niño que consulta por talla baja o hipocrecimiento

---

### **Historia familiar:**

- Componente familiar de la talla
  - o Talla de padres, hermanos u otros familiares próximos
  - o Presencia de hipocrecimiento disarmónico en familiares
- Ritmo madurativo familiar:
  - o Pubertad adelantada o retrasada en padres, hermanos u otros familiares próximos
  - o Edad de la menarquia o estirón puberal en padres, hermanos u otros familiares próximos
- Consanguinidad: incrementa mucho el riesgo de trastornos genéticos recesivos
- País de origen, etnia y generación en el país: determina qué graficas de crecimiento utilizar
- Enfermedades hereditarias
- Enfermedades endocrinológicas, autoinmunes, etc.
- Rasgos fenotípicos anormales en familiares: riesgo de cuadros sindrómicos hereditarios
- Ambiente familiar (económico/cultural/social)

### **Historia personal**

- Gestacional
  - o Bienestar fetal y crecimiento intrauterino
  - o Ganancia ponderal y nutrición
  - o Inicio de movimientos fetales
  - o Patología gestacional (hemorragias, tóxicos...)
- Perinatal
  - o Edad gestacional, PRN (peso al nacimiento), LRN (longitud al nacimiento) y PC (perímetro cefálico al nacimiento)
  - o Parto (instrumental, presentación, sufrimiento fetal agudo...)
  - o Hipoglucemia/ictericia prolongada
- Desarrollo psicomotor, rendimiento escolar y alt. de conducta (retraso mental, síndromes, hipocrecimiento psicosocial...)
- Nutrición y ganancia ponderal (hipocrecimientos nutricionales y enfermedades crónicas)
- Enfermedades previas y tratamientos (hipocrecimientos asociados a patología crónica)
  - o Corticoterapia (dosis, continua/alterna, duración)
  - o Quimioterapia (medicamento, dosis, duración edad...)
  - o Radioterapia (edad, dosis, localización...)
  - o Fracturas (posibilidad de maltrato y de hipocrecimiento psicosocial)
- Anamnesis por aparatos: signos o síntomas que puedan sugerir patología crónica de escasa expresividad (hipotiroidismo, celiaquía)



- Patrón de crecimiento y de ganancia ponderal: reconstruir curvas de peso y talla
- Desarrollo puberal: inicio y progresión de los caracteres sexuales secundarios. Menarquia

### **Exploración física completa**

- Búsqueda de rasgos sindrómicos (Turner, Noonan, Silver-Rusell, Prader-Willi...)
- Búsqueda de signos de patología crónica inadvertida (malnutrición, habito malabsortivo, obesidad y distribución de la grasa corporal, signos de negligencia o abuso, hipertensión arterial, tiroidomegalia, hepatoesplenomegalia...)
- Signos de negligencia, abuso o deprivación emocional
- Medición de parámetros antropométricos: valoración auxológica básica
  - Talla peso, perímetro cefálico e índice de masa corporal
  - Velocidad de crecimiento
  - Valorar armonía/disarmonía (brazo, tala sentado, cociente segmento superior (segmento inferior...))
- Desarrollo puberal
  - Estadios de Tanner/volumen testicular
  - Presencia de micropene y/o criptorquidia

[1]

**Anexo II:** pruebas complementarias más habituales en el diagnóstico de pacientes con talla baja de etiología no aclarada

**Estudios iniciales**

<b>Hemograma y ferritina</b>	<b>Anemias, enfermedades hematológicas, malnutrición y malabsorción</b>
<b>Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)</b>	Enfermedades inflamatorias paucisintomáticas, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal
<b>Bioquímica básica general</b>	Enfermedad crónica (hepática, renal, metabólica), alteraciones del metabolismo calcio-fosforo, malnutrición, deficiencia de Zn, etc.
<b>Gasometría, pH y análisis de orina</b>	Acidosis tubular renal y otras tubulopatías (<3 años)
<b>IgA y marcadores de celiaquía</b>	Enfermedad celíaca (7-10 % de los enfermos celíacos padecen deficiencia de IgA que puede enmascarar el diagnóstico)
<b>T4L y TSH</b>	Hipotiroidismo
<b>IGF-I</b>	Deficiencia de hormona del crecimiento
<b>Cariotipo</b>	Cromosomopatías. Indicado en niñas con talla baja de etiología incierta (síndrome de Turner), varones con talla baja y anomalías genitales, talla baja con retraso psicomotor o rasgos dismórficos)
<b>Edad ósea</b>	La presencia de una edad ósea normal (talla baja familiar, displasia ósea) o retrasada (deficiencias hormonales, patología crónica, malnutrición...) permite orientar el diagnóstico

**Otros estudios potenciales en función de la sospecha diagnóstica y de las pruebas iniciales**

<b>Sangre, grasa o parásitos en heces</b>	<b>Sospecha de malabsorción, maldigestión, lambiasis...</b>
<b>Iones en sudor</b>	Sospecha de fibrosis quística (malnutrición y patología respiratoria)
<b>Cortisol en orina de 24 horas</b>	Sospecha de hipocortisolismo (síndrome o enfermedad de Cushing)
<b>Mapa óseo</b>	Sospecha de displasia ósea (disarmonía)
<b>Estudios del eje de GH</b>	Sospecha de resistencia o insensibilidad a la GH (patrón de crecimiento compatible con niveles disminuidos de IGF-I)

<b>Estudios de otros ejes hormonales hipofisarios</b>	En síndromes de línea media, antecedentes de radioterapia craneal a dosis altas, sospecha de patología o si se demuestra deficiencia de GH
<b>Resonancia magnética craneal centrada en el área hipotálamo-hipofisaria</b>	Sospecha de patología intracraneal (stop de crecimiento, signos de hipertensión intracraneal, deficiencia de GH o de otras hormonas hipofisarias)
<b>Estudios genéticos</b>	Genes concretos: sospecha de síndromes de base genética conocida (Noonan, Silver-Rusell, Prader Willi...) Estudios GWAS (genome-wide association studies): detecta delecciones, duplicaciones o disomías uniparentales en 5-10% de pacientes con talla baja de etiología desconocida

[1]

**Anexo III:** diferentes pruebas de estimulación para la evaluación de la secreción de hormona de crecimiento

<b>Prueba de estimulación</b>	<b>Protocolo de realización</b>	<b>Extracciones para GH</b>
<b>Sueño</b>	Ingreso hospitalario	Basal y tras 1 y 2 horas de inicio del sueño
<b>Ejercicio</b>	Subir y bajar escaleras (10-20 minutos) cicloergómetro (2w/kg) (10 minutos)	Basal y tras 20-30 min del inicio
<b>Levodopa</b>	L-3,4dihidroxifenilalanina VO peso < 15kg 125 mg 15-35 kg: 250 mg > 35kg 500mg	-30, basal, 30, 60, 90 y 120 min
<b>Clonidina</b>	0,15 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal VO	-30 basal, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos
<b>Guanfacina</b>	1mg/m <sup>2</sup> superficie corpora VO	-30 basal, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos
<b>Insulina</b>	Insulina regular IV 0,1 UI/kg 0,05UI/kg (si se sospecha deficiencia de ACTH)	-30 basal, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos
<b>Arginina</b>	Clorhidrato de arginina IV al 5-10% 0,5 g/kg (máximo 30g) diluido en suero fisiológico a pasar a ritmo constante en 30 minutos	-30 basal, 30, 60, 90, 120 minutos
<b>Glucagón</b>	0,1mg/kg (máximo 1mg) SC o IM	-30 basal, 30, 60, 90, 120 minutos
<b>Ornitina</b>	Clorhidrato de ornitina IV al 6,25% 12g/m <sup>2</sup> de superficie corporal diluido en SF a pasar a ritmo constante durante 30min	-30 basal, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos
<b>Metoclopramida</b>	10mg IV	-30 basal, 15, 30, 60, 90, 120 minutos
<b>Dexametasona</b>	2mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, administrado VO	-30, basal, 30, 60, 90, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 270, 300 minutos
<b>GHRH</b>	GHRH (1-29)-NH <sub>2</sub> 1microg/kg en bolo IV	-30 basal, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos

[6]

**Anexo IV:** evaluación bioquímica y respuesta terapéutica en el déficit de GH, resistencia a la GH y resistencia de IGF-1

---

Diagnostico	GH (prueba de estimulación)	GH (secreción espontanea)	IGF-1	IGFBP-3	Observaciones
Déficit de GH	↓	↓	↓	↓	Excelente respuesta al tto con hormona de crecimiento
GH bioinactiva	N	N	↓	↓	Buena respuesta al tto con Hormona de crecimiento
Disfunción neurosecretora de la secreción de GH	N	↓	↓	N/↓	Buena respuesta al tto con Hormona de crecimiento
Resistencia a la GH	↑	↑	↓	↓	Terapia con IGF-1. En la resistencia parcial dosis elevadas de hormona de crecimiento
Resistencia a IGF-1	↑	↑	↑	↑	No existe tratamiento

[7]